

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N^o 220

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Jean LE ROUX

Né le 24 mars 1909, à Gavray (Manche)

LES DYSTROPHIES OSSEUSES

DE LA

NEUROFIBROMATOSE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Jean LE ROUX

Né le 24 mars 1909, à Gavray (Manche)

LES DYSTROPHIES OSSEUSES
DE LA
NEUROFIBROMATOSE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, EDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER ..	Chimie.	LANTUÉJOUL..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	M ^{lle} J. LÉVY..	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL ...	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
DELARUE ...	Anatomie pathologique.	MOLLARET ..	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H)..	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE ...	Médecine légale.	PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET ..	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNOÏ	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
N...	Physiologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER ..	Obstétrique.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.	NEVEU- LEMAIRE ..	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL .	Obstétrique.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.	Clinique obstétricale.	
	ME TZGER.		
	PORTES.		
	VIGNES.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MÈRE

A MON PERE

A MA FEMME

A MONSIEUR LE CAPITAINE GUILLERET

ET

A MES CAMARADES

DE LA 542^e COMPAGNIE DU GÉNIE DES CHEMINS DE FER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette Thèse ;*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse reconnaissance.*

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE CAEN

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUIS
Directeur de l'Ecole de Médecine de Rennes

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE RENNES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE BALGAIRIES

Assistant des Hôpitaux Militaires

Médecin-Chef du 139^e R. I. F.

*Qui a bien voulu inspirer cette
thèse et me faire bénéficier, en ces
moments difficiles, de son expérience
et de ses conseils éclairés ;*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde et respectueuse reconnais-
sance.*

INTRODUCTION

Depuis la description princeps faite en 1882 par Recklinghausen de l'affection qui porte son nom, le tableau d'ensemble de la Neurofibromatose s'est considérablement enrichi.

Cliniquement, en effet, la multiplication des observations a montré la nécessité d'étendre le cadre d'une affection jusque-là limitée au trépied classique : connaissance de formes pigmentaires pures, éléphantoroubles pigmentaires, tumoraux et psychiques. La tiasiques, les manifestations médullaires et encéphaliques, l'étude des formes osseuses de l'affection, l'isolement de formes tumorales nerveuses pures ont contribué à la mise en évidence de formes cliniques aussi nombreuses que variées. Nous n'en voulons pour preuve que la récente monographie de MM. Carrière, Huriez, Gervois et Dupret (1938) qui, à l'aide d'un millier de publications dispersées dans la littérature, et s'aidant de leurs observations personnelles ont réussi à broser un tableau clinique complet de l'affection qui nous occupe, en même temps qu'ils ont essayé de systématiser une description de symptômes multiples et disparates.

Anatomo-pathologiquement, les acquisitions n'ont pas été moins importantes. L'ancienne théorie qui faisait de la neurofibromatose la résultante d'une simple hypertrophie du tissu conjonctif a dû céder le pas, à la suite des travaux de Masson, de Roussy, Cornil et Oberling en particulier, à une nouvelle conception. Les études récentes montrent bien, à ce point de vue, que le processus actif intervenant dans la neurofibromatose est constitué avant tout par une hyperplasie gliale. Cette notion anatomo-pathologique a d'ailleurs permis un rapprochement étroit entre la neurofibromatose et une série d'affections cliniquement très différentes comme la sclérose tubéreuse de Bourneville et l'angiomatose kystique de Lindau. Ce groupement permet à l'heure actuelle de penser que les lésions de la maladie de Recklinghausen ne représentent que des formes plus ou moins étendues de la maladie du système glial, la gliomatose (Carrière, Huriez, Gervois et Dupret).

Embryologiquement enfin, ainsi que le met bien en évidence la récente monographie de Zimmer (1936), il semblerait que c'est à une malformation de la crête neurale pendant le bref laps de temps de vie embryonnaire où elle contracte des rapports étroits avec l'ectoderme, que paraît dû le processus neurofibromateux ainsi que ses multiples localisations.

Cette simple énumération suffit à montrer combien d'acquisitions ont été réalisées dans ces dernières années dans le domaine de la neurofibromatose.

En ce qui nous concerne, notre but sera plus modeste. Nous aidant de trois observations prises chez de jeunes sujets atteints de neurofibromatose typique et chez lesquels une investigation radiographique poussée a pu être effectuée, nous nous proposons de montrer combien nombreuses et variées sont les dystrophies osseuses que l'on peut rencontrer dans la maladie de Recklinghausen. Rapprochant ces observations de celles déjà présentées par d'autres auteurs nous nous efforcerons de les systématiser en même temps que d'essayer de préciser la pathogénie de ces lésions.

Notre plan sera donc le suivant :

- 1° Rappel clinique des éléments de diagnostic de la neurofibromatose;
- 2° Observations et discussion;
- 3° Les dystrophies osseuses de la neurofibromatose. Leur systématisation;
- 4° Essai pathogénique.

II. - RAPPEL CLINIQUE DES ELEMENTS DE DIAGNOSTIC DE LA NEUROFIBROMATOSE

Le classique trépied symptomatique de la neurofibromatose comprend essentiellement des lésions pigmentaires, des lésions tumorales cutanées et nerveuses, éléments de diagnostic capitaux auxquels s'ajoutent à un degré moindre des perturbations psychiques, endocriniennes et osseuses. Nous envisagerons tour à tour les manifestations principales de l'affection.

1° TROUBLES PIGMENTAIRES.

Ils sont caractérisés par des taches pigmentaires non strictement d'origine congénitale. Leur présence n'a rien de pathognomonique car ils peuvent se rencontrer dans d'autres affections, et en dehors même de tout état morbide. Ces taches offrent cependant un énorme intérêt, car en dehors même de tout autre élément, la constatation d'une pigmentation étendue peut permettre de poser le diagnostic de maladie de Recklinghausen (formes pigmentaires pures de Thibierge). Elles peuvent prendre le type suivant :

A) *Mélanodermie*. — Cette mélanodermie peut être régionale ou diffuse ou punctiforme.

— Régionale : elle affecte le type de plaques longitudinales sur les membres, transversales sur le tronc, ou encore elle peut siéger en diverses parties du tégument sous forme de taches hépatiques.

— Diffuse : elle peut atteindre de larges surfaces du territoire cutané. On peut parfois observer une certaine symétrie réalisant le classique « caleçon de bain » de Howard et Fox.

— Punctiforme : elle rappelle en tous points le lentigo vulgaire; à l'exception de ce dernier elle ne siège pas sur les parties découvertes.

B) *Taches bleues*. — Ce sont les « plaques bleues » d'Adrian, dont la coloration ardoisée augmente avec le degré de vascularisation. Pour certains, elles ne feraient que représenter le stade initial des tumeurs cutanées. D'autres font observer qu'il n'y a pas nécessairement relation de cause à effet entre ces plaques et l'apparition ultérieure de tumeurs cutanées.

Ces différents aspects pigmentaires peuvent se trouver réunis ou exister à l'état isolé chez un même malade.

2° LES LÉSIONS TUMORALES.

Elles peuvent intéresser la peau, les nerfs ou même les viscères.

A) *Tumeurs cutanées.*

Elles affectent les types les plus divers, siégeant sur toute la surface du corps et de préférence sur le tronc.

— Les nodules *intradermiques* du volume d'un grain de mil ou d'une noisette, d'une consistance généralement mollasse (grain de raisin sucé ou scrotum sans testicule) sont en général indolores. Leur coloration se rapproche de celle des téguments environnants. Ils peuvent être disséminés dans une région donnée ou sur tout le corps, sans localisation symétrique, et sans rapport avec les lésions nerveuses sous-jacentes. C'est par pure coïncidence qu'elles se trouvent parfois superposées.

— A côté de ces lésions de taille moyenne, élément important du diagnostic, il existe des « *tumeurs royales* » (Boudet) résultant de l'important développement de certains nodules, et dont le poids peut atteindre des proportions considérables, parfois même plusieurs kilogrammes.

Une variété particulière de tumeurs royales est représentée par le *névrome plexiforme* qui, selon Crouzon, peut se présenter sous forme de cordons noueux et durs (molluscum éléphantiasique), soit de replis épais et flasques (dermatolysie), soit de cordons à topographie nerveuse (éléphantiasis nervorum).

B) *Tumeurs nerveuses.*

Elles peuvent être périphériques ou centrales.

— *Périphériques* : elles se traduisent alors par l'existence de noyaux durs, arrondis, fusiformes ou

moniliformes, perceptibles sur le trajet des filets nerveux. Ces tumeurs sont nettement sous-cutanées. Elles siègent principalement au niveau des V^e et VI^e paires pour la face, des nerfs intercostaux pour le tronc, du radial, cubital, médian, sciatique pour les membres. A l'inverse des tumeurs intradermiques ces nodules nerveux se déplacent latéralement. Leur volume est variable, mais en général ne dépasse pas celui d'une orange. Le plus souvent indolents, ces névromes peuvent occasionner des troubles sensitifs, moteurs et trophiques.

— *Centrales* : elles sont localisées soit sur l'axe spinal, soit sur l'encéphale et cette neurofibromatose encéphalique suivant sa topographie pourra donner soit un syndrome ponto-cérébelleux, soit un syndrome oculaire, soit un syndrome de la base, soit un syndrome d'hypertension intra-crânienne. De plus, il convient de remarquer l'atteinte fréquente de l'acoustique ainsi que l'évolution tardive et lente de ces névromes cérébraux. Enfin, des convulsions et certains cas d'hémiplégie signalés chez des neurofibromateux paraissent avoir comme substratum pathogénique les lésions centrales déterminées par cette affection.

C) Signalons enfin que le processus neurofibromateux peut également, quoiqu'à un degré moindre, toucher les viscères; c'est ainsi que des formes *viscérales* ont pu être décrites touchant l'appareil respiratoire, le tractus digestif, le médiastin, l'appareil génital.

III. - LES TROUBLES PSYCHIQUES

On admet à l'heure actuelle que la fréquence des troubles psychiques dans la neurofibromatose semble avoir été quelque peu exagérée par les anciens auteurs. Classiquement en effet on pourrait relever dans la plupart des maladies de Recklinghausen : « Un état de dépression ou d'apathie, de passivité développée quelquefois sur un état de dégénérescence ou de débilité congénitale (intelligence au-dessous de la moyenne, difficulté d'apprendre à lire ou à écrire, instabilité mentale) et auquel se surajoutent, d'autre part, des troubles psychiques spéciaux, tel qu'une psychose périodique ou de la démence. Ils s'accroissent dans la dernière période de la maladie, et ils aboutissent en général à un état de marasme terminal. » (Crouzon.)

Cependant, ainsi que le disent MM. Carrière, Huriez, Gervois et Dupret, les troubles psychiques paraissent être souvent au second plan dans les formes tumorales, dermatologiques ou neurologiques de la maladie de Recklinghausen.

IV. - LES TROUBLES ENDOCRINIENS

Assez souvent signalés dans les observations, ils consistent en général en perturbations surrénaliennes, hypophysaires, parathyroïdiennes, thyroïdiennes ou génitales. Toutefois, de l'étude d'ensemble du syndrome endocrinien qu'ils ont faite, MM. Carrière, Huriez, Gervois et Dupret tirent les conclusions sui-

vantes : « La note endocrinienne est fréquemment relevée dans le tableau clinique de la maladie de Recklinghausen, mais il serait évidemment exagéré de rattacher au processus neurofibromateux tous les symptômes dysendocriniens observés chez ces malades, d'autant que des localisations tumorales ont été exceptionnellement signalées au niveau des glandes vasculaires sanguines. »

V. - LES MANIFESTATIONS OSSEUSES

C'est essentiellement des lésions osseuses susceptibles d'être rencontrées dans la neurofibromatose, que nous nous occuperons dans ce travail. Après avoir relaté et commenté trois observations typiques à cet égard, nous essaierons d'établir la systématisation des lésions en même temps qu'une ébauche pathogénique.

OBSERVATIONS ET COMMENTAIRES

Observation I

V... Louis, 22 ans, employé dans une usine de produits chimiques. Jeune soldat vu à la visite d'incorporation (novembre 1939).

— *Antécédents personnels* : rien de particulier.

— *Antécédents héréditaires* : père mort d'une affection indéterminée, mère en bonne santé ainsi qu'une sœur et deux frères.

Pas de pigmentation anormale et absence de tout syndrome tumoral chez les ascendants et collatéraux.

— *Le début* apparent de l'affection est difficile à préciser, car le sujet a toujours connu la pigmentation caractéristique qui siège sur son revêtement cutané.

— *L'examen clinique* montre des signes évidents de neurofibromatose chez un sujet peu robuste (taille 1 m. 59, poids 49 kg., pt 0 m. 75, coefficient de Pignet, 35). On constate *une pigmentation marquée* caractérisée par :

a) une pigmentation punctiforme du type lentigo, au niveau des épaules, des bras, des avant-bras, à la racine des cuisses, sur la poitrine et sur le dos.

b) Nombreuses taches hépatiques localisées aux bras et avant-bras, épaule droite, sur la nuque et sur le dos, la poitrine et l'abdomen.

Pas de taches bleues, pas de nodules intradermiques.

A la palpation : nombreux *nodules nerveux*, en chapelets, non douloureux, chacun de la grosseur d'un pois environ, et siégeant dans les gouttières humérales droite et gauche.

Au point de vue *osseux*, on note une scoliose légère à convexité gauche et une déformation en saillie, peu marquée, au niveau de la crête tibiale droite. Le reste de l'examen est négatif :

Système nerveux, appareil digestif, pulmonaire et vasculaire normaux. Intégrité apparente des glandes endocrines.

T. A. 14/8.

— *Les examens radiologiques* montrent :

1° Au niveau de la déformation tibiale précitée, une image de raréfaction osseuse se présentant sous forme pseudo-kystique, de la dimension d'une grosse olive environ ;

2° Au niveau de l'os iliaque et des acromions, une ostéoporose diffuse suffisamment marquée pour réaliser un aspect tigré caractéristique.

— *Les examens de laboratoire* montrent :

Ni albumine, ni sucre dans les urines.

B. W. négatif dans le sang.

Calcémie : 98 mm. 7 0/00.

Observation II

L... Joseph, 25 ans, quartier-maître, mécanicien. Venu consulter pour des lésions de *syphilis secondaire*. Il existe en effet de nombreux stigmates de cette affection dont le début remontait à mai 1937 : nombreux condylomes du gland et de l'anus, syphilitides palmaires, micropolyadénopathie généralisée.

B. W., Hecht et Kahn +++

Vernes DO 65.

Mais en plus ce sujet est atteint de neurofibromatose. Cette neurofibromatose a été jusqu'ici ignorée par le sujet. Il semble, d'après ses dires, qu'il n'y ait pas d'autre manifestation de cette affection chez son père, sa nièce, et ses deux frères.

Examen clinique.

— *Le syndrome pigmentaire* est net : taches lenticulaires sur le cou, les épaules, les avant-bras, la racine des cuisses, le dos et la région lombaire; taches hépatiques sur le thorax, taches bleues sur la poitrine et l'abdomen.

— Il existe aussi un *syndrome tumoral* : à la base de l'hémithorax gauche, dans les régions dorso-lombaires et fessières, présence de nombreuses petites tumeurs de la grosseur d'une tête d'épingle, de couleur bleuâtre, molles, sessiles, donnant au toucher la sensation de grain de raisin sucé. *Tumeurs nerveuses* dans les gouttières humérales, en chapelets, dures et indolores.

L'examen des divers appareils ne montre rien d'anormal. La radiographie pulmonaire est négative. Aucun trouble à signaler du côté des glandes endocrines.

— *L'examen radiographique* décèle :

1° L'existence d'une spina bifida occulta de la première pièce sacrée;

2° Une agénésie sacrée;

3° Une ostéoporose diffuse particulièrement marquée au niveau des os du bassin (surtout les os iliaques) de la partie supérieure du fémur, et des acromions. Cette ostéoporose avait ici, comme dans l'observation précédente, l'aspect tigré.

— *Examen de laboratoire* :

Calcémie : 96 mmg., 25 0/00;

Urée du sang : 0 gr. 25.

Cholestérol : 2 gr. 10.

Observation III

H... Lucien, 27 ans, ouvrier d'usine, vu à la visite d'incorporation en novembre 1939.

Antécédents personnels.

Quelques troubles gastriques vagues, remontant à quelques mois.

Antécédents héréditaires et collatéraux.

Son père, sa mère et ses deux sœurs sont en bonne santé. Mais d'après les déclarations du sujet il semble probable que son père et ses deux sœurs sont atteints de neurofibromatose, étant donné qu'ils présentent

tous trois une pigmentation et des tumeurs cutanées analogues à celles que porte le malade lui-même.

Le début apparent de l'affection semble remonter à une dizaine d'années; à l'âge de 17 ans, en effet, le malade se serait aperçu de l'apparition de nombreuses petites tumeurs cutanées qui, par la suite, se sont progressivement multipliées.

La neurofibromatose que présente ce sujet frappe par sa richesse d'expression.

La pigmentation est variée et abondante. Au niveau de la moitié supéro-externe de la cuisse gauche et dans les espaces inter-scapulo-vertébraux, il existe de nombreuses taches lenticulaires.

Au niveau des fesses, des cuisses et du thorax on relève sept taches hépatiques.

Les taches bleues sont multiples et disséminées sur tout l'épiderme.

Il en est de même en ce qui concerne le *syndrome tumoral* : il existe sur tout le thorax (face antérieure et postérieure), sur les membres, en particulier les bras et avant-bras, fesses, racine des cuisses, des centaines de petites tumeurs nodulaires, molles, violacées et indolores. Dans la région sacrée, l'une de ces tumeurs atteint la dimension d'une pièce de cinq francs et peut être qualifiée de « tumeur royale ».

Dans les gouttières humérales, perception de petits chapelets de neurofibromes.

Psychisme.

Débilité mentale légère. Sujet fruste, peu intelligent, sachant cependant lire et écrire.

Radiologiquement, l'examen montre :

- 1° Une scoliose dorso-lombaire à convexité droite;
- 2° Des déformations costales accentuées, côtes grêles, déformées (aspect d'un thorax d'enfant);
- 3° Une spina-bifida-occulta des deux premières pièces sacrées;
- 4° Une ostéoporose des os du bassin, à prédominance sus-cotyloïdienne, avec flou articulaire.

Raréfaction osseuse au niveau de l'acromion.

L'examen général du sujet montre des poumons et un cœur normaux. On peut simplement mentionner une réflectivité un peu exagérée, sans Babinski, quelques céphalées, et une diminution légère de l'audition.

L'examen des urines ne montre ni sucre, ni albumine. Il n'a pas été possible de faire un dosage du calcium dans le sang.

Remarques.

Quelques remarques nous paraissent devoir être faites au sujet de ces trois observations.

En ce qui concerne les dystrophies osseuses, un premier point frappant réside dans le fait de leur fréquence. *Chez trois sujets neurofibromateux, l'investigation radiographique systématique, pratiquée chez chacun d'eux a, toutes les fois, révélé d'importantes modifications osseuses.* C'est dire, bien que le nombre de nos observations soit peu élevé, qu'il ne convient en aucune façon de sous-estimer la fréquence de ces lésions et que le chiffre de 50 % avancé

par certains auteurs nous paraît encore en-dessous de la moyenne.

Ce qui frappe en second lieu, c'est la *diversité* des lésions. Il nous a en effet été possible, au total, de relever :

- 2 scolioses légères;
- 2 spina bifida occulta;
- 1 agénésie sacrée;
- des malformations costales, et enfin
- 3 fois sur 3 des lésions d'ostéoporse diffuses.

Aux malformations d'origine nettement congénitale se sont donc superposés des troubles de l'ostéogénèse, fait d'autant plus remarquable que nous l'avons constamment rencontré dans nos observations.

Il est toutefois une critique que l'on pourrait soulever. Ne s'agirait-il pas d'une participation endocrinienne, et nos sujets ne pourraient-ils être à la fois atteints de neurofibromatose et de perturbation parathyroïdienne? A ceci il est facile de répondre et ce ne sont pas des arguments qui manquent. Tout d'abord, il semble difficile d'admettre que nos trois sujets puissent à la fois être atteints de maladie de Recklinghausen osseuse et de neurofibromatose, l'association possible des deux maladies de Recklinghausen n'a été qu'exceptionnellement notée par Ashton, Merklen et Israël, Cohen et Donady, soit trois cas au total.

De plus, en ce qui nous concerne, dans deux cas nous avons pu faire pratiquer une calcémie qui s'est montrée normale.

En somme, il nous paraît logique de rattacher les lésions osseuses au processus neurofibromateux, que celui-ci agisse de façon directe ou indirecte suivant les cas comme nous allons essayer de le montrer en tâchant de systématiser le plus possible les divers troubles osseux observés dans la neurofibromatose.

Auparavant d'ailleurs, nous nous efforcerons de brosser l'historique succincte de ces lésions.

LES DYSTROPHIES OSSEUSES DE LA NEUROFIBROMATOSE

ESSAI DE SYSTEMATISATION

Les nombreuses altérations osseuses observées dans la neurofibromatose n'ont pas manqué de frapper les auteurs.

Pierre Marie et Couvelaire (47) paraissent avoir été les premiers à brosser un tableau d'ensemble des troubles osseux de la maladie de Recklinghausen. Ces auteurs ont en effet décrit :

1° Un ramollissement des os de la cage thoracique comparable à une ostéomalacie localisée.

2° Des lésions de la colonne vertébrale, en particulier la scoliose et la cyphose dorso-lombaire qui se surajoutaient aux lésions précédentes, déterminant une asymétrie du bassin, du thorax, et une plicature du sternum.

Nombre d'observations isolées ont, en France, suivi la description princeps de Pierre Marie et Couvelaire. Nous ne pouvons ici les envisager toutes et nous nous

N.-B. — Les chiffres placés entre parenthèses correspondent au numéro d'ordre alphabétique des noms d'auteurs mentionnés dans la Bibliographie.

contenterons de citer les travaux d'ensemble de Jean-selme (38) 1915, Puech (63) 1925, Achard (1) 1926, les thèses d'Iche (37) 1925-1926, de G. Armelin (5) 1932, Brochard (12) 1934, la monographie de Zimmer (77) 1936, les travaux de MM. Carrière, Huriez, Gervois, Dupret (15) 1936-1938.

A l'étranger les publications n'ont pas été moins abondantes. En Allemagne, Adrian (2) 1901, Stalenke (69) 1922, Liégel (44) 1925, Kiembock et Rosler (39) 1932, ont étudié particulièrement ces troubles osseux. En Italie, Pellegrino (59) 1933, Chinaglia (16) 1936, en Hollande, Vos (74) 1933, en Angleterre, Brooks et Lehman (13) 1924, ont donné d'excellentes études d'ensemble des lésions osseuses les plus fréquemment rencontrées dans la neurofibromatose.

Si la fréquence et la diversité des lésions n'ont pas manqué d'être signalées par maints auteurs, si en somme les données analytiques sont nombreuses, il n'en reste pas moins vrai que les efforts de systématisation se sont montrés plus rares et parfois peu probants.

Certains, comme G. Armelin (5) ont envisagé la classification suivante :

1° Dystrophies osseuses en rapport avec une dermatolyse locale;

2° Lésions osseuses déterminées par un envahissement néoplasique secondaire;

3° Modifications du squelette congénitales ou acquises;

4° Association de troubles osseux et de perturbations endocriniennes.

D'autres comme Kiernbock et Rosler (39) adoptent un autre mode de classification :

- 1° Arrêt du développement;
- 2° Grandeur variable des membres;
- 3° Exostoses;
- 4° Epaisissements et incurvations;
- 5° Apposition, perte de substance, kystes;
- 6° Syndactylie ;
- 7° Retard de consolidation;
- 8° Tumeurs des os.

Schinz (67) reconnaît seulement quatre ordres de lésions :

- 1° Atrophies partielles et arrêt de développement (hypoplasie);
- 2° Hypertrophies partielles et développements anormaux (hyperplasie);
- 3° Erosions osseuses, conséquence de la compression exercée par les tumeurs existantes;
- 4° Ostéoporose et ostéomalacie des os longs et des vertèbres.

Zimmer (77) classe les lésions par région déterminée, malformations cranio-faciales, lésions du tronc, lésions du bassin et lésions des membres.

Si la classification proposée par G. Armelin tient compte des données pathogéniques (bien qu'elle paraisse incomplète), par contre, les systématisations étrangères se montrent, répétons-le, par trop analytiques.

La classification proposée par Carrière, Huriez, Gervois et Dupret (15), plus récente et plus intéressante à la fois, représente un effort considérable de synthèse. Ces auteurs proposent en effet d'envisager deux catégories de troubles :

1° Des dystrophies non systématisées, lésions primitives dont la cyphoscoliose est le prototype;

2° Des dystrophies systématisées, lésions secondaires à des altérations des glandes endocrines.

Ainsi qu'on le voit, les auteurs lillois ont tenté de faire une discrimination entre les dystrophies rattachables à une perturbation endocrinienne et celles pour lesquelles le processus neurofibromateux paraît en cause.

Cependant, indépendamment du fait qu'une partie de leur classification des dystrophies non systématisées est établie, segment par segment, associant arbitrairement des lésions de type congénital et de type acquis, on peut reprocher à Carrière, Huriez et leurs collaborateurs de rattacher sans preuves appréciables des lésions telles que l'ostéoporose, par exemple, à des perturbations parathyroïdiennes.

La classification que nous proposons emprunte des éléments importants à toutes les classifications précitées, elle a surtout cherché à tenir compte du type de lésions observées en les groupant sous un même chef pathogénique.

La voici schématiquement exposée :

CLASSIFICATION

A) Dystrophies osseuses en rapport avec un processus local neurofibromateux

- 1° Lésions mutilantes;
- 2° Lésions hypertrophiantes.

P) Dystrophies osseuses rattachables à un trouble endocrinien

- 1° Hypophyse;
- 2° Parathyroïdes.

C) Dystrophies osseuses primitives

1° A type de *malformation congénitale* :

- a) Anomalie de développement (avortement squelettique, arrêts de développement, hypertrophies);
- b) Malformations complexes.

2° A type de *raréfaction osseuse* :

- a) Déformations rachidiennes;
- b) Déformations thoraciques;
- c) Ostéoporose (localisée, diffuse).

A. - DYSTROPHIES EN RAPPORT AVEC UN PROCESSUS
LOCAL DE NEUROFIBROMATOSE

1° *Lésions mutilantes.*

Crouzon, Bouttier et R. Mathieu (19) ont présenté en 1921 l'observation d'une malade neurofibromateuse chez laquelle un traumatisme a été suivi d'une suppuration ayant nécessité l'amputation de la jambe. Commentant cette observation, G. Armelin (5) rattache la friabilité particulière et le manque de vitalité du tissu osseux à un névrome plexiforme de voisinage. Des cas de fractures spontanées consécutives à un envahissement osseux du voisinage par le tissu neurofibromateux ont été notés par Desgouttes et Martin (23), Patel et Dechaume (58), Zuccarelli J. et C. et Caudière (78), Flemmert (29) et G. Armelin (5).

2° *Lésions hypertrophiantes.*

Dans une observation, Laignel-Lavastine et Frœlicher (41) ont noté une hypertrophie du squelette du pied gauche en relation avec une zone de dermatolyse sus-jacente. Babonneix, Touraine et Pollet (8) ont vu une hypertrophie du fémur gauche dans les mêmes conditions. De Chaume (22) a relaté l'hypertrophie totale d'un membre sur lequel siégeait une tumeur royale. Regnard et Didier (64) parlent de l'élargissement de l'extrémité inférieure d'un tibia et Winkelbauer (76) d'une modification des os du crâne sous-jacents à un névrome plexiforme.

B. - DYSTROPHIES RATTACHABLES
A UNE PERTURBATION ENDOCRINIENNE

1° *Hypophyse.*

Le neurofibromateux est assez souvent de petite taille, parfois même *un nain* : 1 m. 59 dans un cas d'Achard (1), 1 m. 49 et 1 m. 45 dans deux observations de Carrière, Huriez, Gervois et Dupret (15), 1 m. 45 dans un cas de Moser (53), 1 m. 30 dans un cas de Hoisnard (35).

Mais plus que le nanisme, l'*acromégalie* paraît en cause. Carrière, Huriez, Gervois et Dupret (15) ont pu, dans la littérature, relever 27 observations où le syndrome acromégalique est évident chez des neurofibromateux. Dans un cas de Cornil, Kissel et Beau (18), aux signes d'acromégalie se surajoutaient une symptomatologie d'hypertension intracrânienne et des signes de destruction osseuse des apophyses clinoides antérieures et postérieures.

2° *Parathyroïdes.*

Dans une étude récente, Cohen et Donady (17), à propos d'un cas personnel, envisagent un certain nombre d'observations qui pour eux se rapprochent du cas qu'ils ont observé. Chez un neurofibromateux, en effet, ils pensent avoir mis en évidence une ostéite fibro-kystique se traduisant par des images kystiques de la métaphyse tibiale gauche et une calcémie augmentée (0 gr. 109).

Ashton (6) également, en même temps qu'il a pu retrouver des signes de raréfaction osseuse frappant les vertèbres, le thorax et le pubis d'un de ses malades, a mis en évidence chez ce neurofibromateux des images radiologiques kystiques ; cependant, la calcémie était normale (0 gr. 092).

Merklen et Israël (49) ont pu observer chez un sujet une raréfaction osseuse marquée des six premières vertèbres dorsales, une disparition presque complète du corps de la septième dorsale, des signes de décalcification du tibia, du péroné et du radius droits. Il existait une calcification de l'artère tibiale antérieure ; la calcémie était normale.

Cohen et Donady (17) rapprochent également de ces cas les observations de Patel et Dechaume (58), Desgouttes et Martin (25) où des fractures spontanées ont été observées. Les douleurs osseuses même, signalées par Adrian (2), Lion et Gasne (45), la cachexie osseuse relatée chez des malades de Pierre Marie et Couvelaire (47), de Hoisnard (35), seraient à rattacher au même processus.

Il est difficile de suivre Cohen et Donady jusqu'au bout, dans leur raisonnement. Déjà, ces auteurs remarquent eux-mêmes que leur cas présente, du point de vue de l'identification, des lacunes. « Il y a loin de cette affection à la forme complète de l'ostéite fibro-kystique, douloureuse, évolutive, étendue », disent-ils. L'absence de calcémie élevée, et souvent d'examen histologique, les caractères cliniques d'évolutivité et de douleur, l'absence d'adénomes, ne per-

mettent pas de poser à coup sûr, pour tous les cas, le diagnostic d'association des deux maladies de Recklinghausen.

Ceci ne veut pas dire d'ailleurs que les parathyroïdes ne puissent jouer un rôle dans la production de ces manifestations osseuses, c'est un point que nous discuterons plus longuement au chapitre pathogénique. Nous nous contenterons simplement de ranger parmi les dystrophies primitives à type de raréfaction diffuses, les observations de sujets atteints d'ostéoporose diffuse ou localisée pour lesquelles le diagnostic formel d'ostéoporose parathyroïdienne ne peut être posé en l'absence des critères précités.

C. - DYSTROPHIES PRIMITIVES

Elles sont très nombreuses.

1° *A type de malformation congénitale :*

a) *Anomalies de développement*

Elles peuvent consister en avortements ou hypertrophies squelettiques (Carrière, Huriez, Gervois et Dupret).

— *Les avortements squelettiques* observés au niveau du rachis donnent lieu à : des spina bifida (Laigneï-Lavastine et Dauplain (40) ; Brochard (12), observations personnelles n°s 2 et 3) ; à des sacralisations de la cinquième lombaire (Brochard) (12) ; à des agénésies du sacrum (observation personnelle n° 2). Au niveau du thorax, agénésie sternale (Carrière, Huriez, Gervois et Dupret) (15).

Au niveau des membres, Adrian (2), Jeanselme (38), Tixier (71), ont observé l'absence de péroné, Lion et Gasne (45) ont noté celle du cubitus, et Hallopeau et Jeanselme (31), celle du radius.

Au niveau du crâne et de la face, il a pu être remarqué, une excavation de l'os malaire par Oulmont et Haller (56), une lacune osseuse orbitaire dans le cas de Milian (50), une lacune pétro-pariéto-occipitale par Laignel-Lavastine et Valence (42), l'absence d'occipital par Adrian (2).

— *Les arrêts de développement* comprennent diverses malformations. Apert et Cambassédès (4) ont pu voir une ectrodactylie, Benaky (9) une syndactylie, Brochard (12) a observé un raccourcissement congénital du bras droit, Benaky (9) une atrophie du membre supérieur gauche. Pellegrino (59) une atrophie du pied et de la jambe. Des pseudarthroses ont également été notées par Brochard (12), Duparie et Topus-khan (25), Stalman (68).

— *Les lésions hypertrophiques* ont également été étudiées par divers auteurs. Vedel et Puech (73) ont vu, chez un malade, un développement exagéré de l'hémisquelette gauche, Brochard (12) une hypertrophie du membre supérieur droit. Des cas de gigantisme localisé au niveau des doigts ont été relatés par Vos (74), W. Fischer (26) et Van Driel (72).

b) *Malformations complexes*

Elles sont surtout fréquentes au niveau du crâne et de la face. « Divers aspects ont été observés qui

échappent à toute description systématique », disent Carrière, Huriez, Gervois et Dupret (15). C'est ainsi que nous pouvons avoir : une microcéphalie (Dakerslort) (20), une acrocéphalie ou crâne en tour (Achard) (1), une torsion du crâne sur son axe (Benaky (9), Holea (36), un crâne en pyramide à quatre faces (Jeanselme) (38), une voussure des bosses frontales (Milian) (50), un aplatissement de la tempe (Herczel (33), Menke (48), Brault et Tanton (11), et les grosses têtes bizarres de Menke (48).

2° *A type de raréfaction osseuse :*

a) *Les déformations rachidiennes*

Iche (37), dans sa thèse, a fait une importante étude des troubles dystrophiques frappant la colonne vertébrale. Sur 39 observations qu'il analyse à ce point de vue, il relève 20 cas de cypho-scoliose, 14 de scoliose, 2 de cyphose, 1 de lordose, 2 de localisations isolées des vertèbres. « La neurofibromatose n'est pas une affection fréquente, dit-il ; aussi un tel nombre de déformations rachidiennes nous paraissent proportionnellement importantes, assez importantes, en tous cas, pour éveiller l'idée d'une relation quelconque entre le syndrome neurofibromateux et les déformations rachidiennes. »

Stalman (68) signale la cyphoscoliose dans 43 % des cas, d'après ses observations.

La cyphoscoliose paraît, en effet, l'atteinte rachidienne la plus fréquente et la plus marquée de la maladie de Recklinghausen. « L'aspect clinique de la

cyphoscoliose observée au cours de la neurofibromatose est tout à fait spécial. L'importance des déformations, leur caractère atypique sont caractéristiques. C'est une cyphose à grand rayon, s'étendant de la région cervicale à la région lombaire, déterminant un dos rond ; la scoliose présente son maximum au niveau de la région dorsale, soulevant l'omoplate du côté de la convexité et amenant une inclinaison de la tête du côté opposé. Le cou est court, la tête enfoncée dans les épaules, la taille diminuée, le thorax rapetissé, les hypocondres évasés, les dernières côtes rapprochées de la crête iliaque. » (Iche, 37.)

G. Armelin (5) insiste également sur l'extrême fréquence de la cyphoscoliose que l'on peut trouver même quand il n'existe pas d'autres lésions osseuses. Brochard (12) va même jusqu'à dire « que l'on doit rechercher de parti-pris la neurofibromatose devant une cypho-scoliose dont l'évolution est anormalement grave ».

La scoliose simple est un peu moins fréquente que la cyphoscoliose. Nous l'avons rencontrée dans un seul cas sur 3 observations. Iche (37) la signale 14 fois sur 39 observations. « C'est une scoliose à grande courbure, siégeant soit au niveau de la région dorsale, soit au niveau de la région dorso-lombaire. »

La cyphose et la lordose pures sont exceptionnelles. La lordose a été signalée par Benaky (9), la cyphose pure par Mosse (54) et Jeanselme (38). Dans le cas de Mosse (54), la cyphose était sans saillie angulaire et

sans points douloureux, particularités intéressantes pour le diagnostic avec le mal de Pott.

b) *Les déformations thoraciques*

Elles sont à type de ramollissement osseux. Rappelons le cas de Hoisnard (35) qui, à l'autopsie d'un neurofibromateux, remarque la friabilité extraordinaire des côtes et de la clavicule ; « le scalpel seul les divise ». Pierre Marie et Couvelaire (47), dans une observation sus-mentionnée, ont remarqué de grandes modifications de la structure du tissu osseux costal, ils ont insisté sur « la grande mollesse, la légèreté notable des os malades ». « Il semblait, disent-ils, que par de lentes et douces pressions, on aurait pu modeler à sa guise ce bizarre thorax. » Des déformations thoraciques importantes ont été également notées par Weichselbaum (75), Benaky (9), Debove (21), Sahut (66).

Dans notre observation n° 3, les déformations costales étaient très accusées : côtes minces, déformées, thorax d'aspect infantile.

c) *Ostéoporose diffuse ou localisée*

Comparativement aux diverses lésions précédemment énumérées, les lésions d'ostéoporose, qu'elles soient diffuses ou localisées, paraissent plus rares.

Cette variété est-elle réelle ou simplement apparente, du fait que l'exploration radiologique n'a pas ou n'a pu être pratiquée dans tous les cas, alors même que cliniquement le squelette paraissait indemne ?

C'est là un fait extrêmement important qui n'a pas échappé à certains auteurs comme G. Armelin (5). Certes, il existe des cas où l'examen radiographique n'a pas montré de modifications appréciables du tissu osseux par les auteurs qui l'ont fait pratiquer. Mais, par contre, nous devons faire observer que, dans nos trois cas où les radiographies ont été multipliées, il a été possible de déceler des lésions de raréfaction osseuse, en plus des anomalies congénitales.

Personnellement, nous pensons qu'il y a intérêt, chez un neurofibromateux, à procéder à de semblables examens, même en l'absence de tout élément clinique de suspicion.

En ce qui concerne l'ostéoporose diffuse, Fleming et Cookson (27), Heine (32), Carrière, Huriez et Gervois (15) ont pu, dans quelques cas, relever une raréfaction étendue du tissu osseux, rappelant même parfois « le flou de l'ostéose parathyroïdienne ». Par ailleurs, Achard (1), Austregesillo et De Couto (7), Thalmann (70) font remarquer, dans leurs observations, l'aspect pagétoïde du squelette de leurs sujets. Rappelons enfin les observations précédemment citées de Cohen et Donady (17), Ashton (6), auxquelles on peut joindre celles de Morton (52), Mariante et Maciel (46). Pagniez, Plichet et Fauvet (55) ont présenté récemment un sujet atteint d'un syndrome osseux rappelant l'ostéose parathyroïdienne et atteint de neurofibromatose fruste.

Gould (30), dans 2 cas sur 5, chez des neurofibromateux présentant des manifestations ostéoporotiques

diffuses, a pu pratiquer un examen histologique des lésions et déclarer que, microscopiquement aussi bien que macroscopiquement, ces lésions sont celles de l'ostéomalacie (tissu ostéroïde et décalcification).

Les cas d'*ostéoporose localisée* à type de formation kystique sont plus rares. Brooks et Lehman (13) ont vu des cavités kystiques au niveau des os du bassin et des membres chez un de leurs malades. Riembock et Rosler (39) ont noté de petites formations kystiques au niveau des os longs, des côtes et des vertèbres. Lehman (43) a signalé une série de granulations sur les os du crâne, Roger et Alliez (65) des lacunes au niveau des os de la voûte crânienne.

Rappelons enfin notre observation n° 1 où il existait une formation kystique au niveau d'un tibia.

ESSAI PATHOGENIQUE DES DYSTROPHIES OSSEUSES DE LA NEUROFIBROMATOSE

Déjà, la multiplicité, la complexité et surtout la variété des dystrophies osseuses que l'on peut observer dans la maladie de Recklinghausen nous ont permis de penser qu'elles ne sauraient ressortir toutes d'une pathogénie univoque. Aussi, ayant essayé d'établir une systématisation en rapport avec le type de lésions observées, essaierons-nous de calquer sur elle notre étude pathogénique.

Nous aurons en vue plusieurs chefs pathogéniques :

- 1° L'étude des dystrophies en rapport avec un processus local ;
- 2° Les dystrophies associées à une perturbation endocrinienne ;
- 3° Les dystrophies de type primitif.

1° *Les dystrophies en rapport avec un processus local de neurofibromatose :*

La pathogénie paraît évidente en ce qui concerne les *lésions mutilantes*. Il suffit de lire des observations comme celle de Pollosson, Gilbert et De-

chaume (62), où les résultats opératoires sont abondamment analysés, pour se rendre compte de la marche parallèle des dégâts cutanés, nerveux et vasculaires. La même remarque vaut pour des observations comme celle de G. Armelin, de Desgouttes et Martin (23), de Patel et Déchaume (58), d'Ashton (6), où des fractures spontanées sont apparues au voisinage des lésions neurofibromateuses étendues. Ainsi que le dit G. Armelin (5), il s'agit d'un parallélisme lésionnel, où l'intermédiaire est constitué par l'ensemble anatomique inséparable des vaisseaux et des filets neuro-végétatifs péri-vasculaires. Il y a atteinte périphérique du système neuro-végétatif, lésion locale du sympathique. Ceci paraît tellement vrai que d'après le même auteur, l'intervention sur les lésions cutanées de la neurofibromatose et peut-être sur le tégument d'une manière générale, n'est pas à préconiser.

Il paraît également *logique* de penser qu'une atteinte du sympathique consécutive à un processus localisé de neurofibromatose conditionne les lésions hypertrophiantes notées antérieurement. Heusch (34) étudiant les formes de gigantisme localisé, pense que la suppression de la fonction sympathique dans une zone périphérique localisée entraîne une hypertrophie neurotrophique.

Quant aux observations à agénésie osseuse sous-jacentes à un processus localisé, elles nous paraissent être rattachées à une malformation congénitale, et de ce fait ressortir du troisième chef pathogénique.

En somme, les perturbations sympathiques nous paraissent devoir être incriminées tant dans les lésions mutilantes qu'hypertrophiantes. Malgré la différence des aspects cliniques, le processus lésionnel paraît être de même nature.

2° *Les dystrophies associées à une perturbation endocrinienne :*

La note endocrinienne est très fréquemment relevée dans le tableau clinique de la neurofibromatose (Carrière, Huriez, Gervois et Dupret) (15). Ceci est vrai, non seulement pour les troubles osseux qui nous occupent, mais encore pour l'atteinte des glandes endocrines.

Faut-il donc, par suite de cette fréquence, rattacher directement la perturbation endocrinienne au processus neurofibromateux.

C'est là une *première hypothèse* et quelques éléments semblent lui donner une certaine part de vraisemblance. La fréquence des altérations endocriniennes est telle, en effet, qu'elle suffit à éliminer les simples coïncidences. D'autre part, des observations particulièrement bien étudiées ont semblé montrer la possibilité de lésions accentuées de certaines glandes endocrines comme la parathyroïde et l'hypophyse.

Cependant, certaines remarques peuvent être faites qui s'opposent à l'adoption de cette thèse. En effet, dans l'observation de Cornil, Kissel et Beau (18), par exemple, le syndrome noté est un syndrome d'hypo-antéhypophysie ; or, seule la partie postérieure con-

tient du tissu glial. Il faudrait, par conséquent, admettre avec les auteurs une tumeur postérieure d'un volume tel qu'elle soit susceptible d'exercer une compression sur le lobe antérieur. Cette explication qui peut valoir pour un cas isolé, ne saurait être adoptée pour les 27 cas d'acromégalie relevés par Carrière et ses collaborateurs. Par ailleurs, en ce qui concerne des lésions osseuses rattachées par leurs observateurs à l'hyperthyroïdie, il nous faut, une fois de plus, faire remarquer combien manquent, à cet égard, les critères chimiques et cliniques d'évolutivité douloureuse propres à l'ostéose parathyroïdienne. Dans la récente observation de Pagniez, Plichet et Fauvet (55) intitulée « Ostéite fibrokystique de Recklinghausen », la calcémie était encore normale. Enfin, dernier argument, il n'a pas été jusqu'à présent, du point de vue anatomo-pathologique, possible de démontrer qu'il existait des localisations tumorales au niveau des glandes endocrines.

Une *deuxième hypothèse* a été émise par Pende (60) : Pour cet auteur, la dystrophie neurofibromateuse serait la résultante de deux facteurs, l'un général ou constitutionnel, représentant une malformation parfois héréditaire du système endocrino-sympathique, l'autre accidentel et surajouté de nature variable (choc, traumatisme, toxi-infection) qui agirait également par l'intermédiaire du système endocrino-sympathique. Cette hypothèse ne constitue qu'un rajonissement à l'aide d'éléments modernes de la

vieille théorie (aujourd'hui abandonnée) de Pic et Rebattu (61), qui faisaient de l'altération endocrinienne le *primum movens* du processus neurofibromateux.

On voit ce que cette hypothèse a de difficilement soutenable. Si la dystrophie neurofibromateuse était déclenchée par une malformation endocrino-sympathique, les altérations endocriniennes devraient être constantes. Si elles sont fréquentes, on ne peut dire qu'on les retrouve dans chaque cas de neurofibromatose.

De plus, la malformation frappant le système endocrinien devrait prendre une allure d'hypo ou d'hyperplasie typiques, alors que les symptômes relevés sont frustes.

Enfin, les perturbations endocriniennes ne se manifestent presque toujours que tardivement, de toutes façons après l'apparition des éléments de la neurofibromatose.

Une *troisième hypothèse* nous paraît plus engageante, et c'est elle que nous adopterons. Elle consisterait à rattacher les manifestations endocriniennes observées à des localisations sympathiques des processus neurofibromateux. Elle permettrait de comprendre pourquoi les localisations endocriniennes sont variées, pourquoi, souvent, les symptômes sont si frustes, pourquoi enfin les lésions endocriniennes apparaissent tardivement et sont le plus marquées dans les formes évolutives de la maladie de Recklinghaus-

sen. Nous ne nous dissimulons pas, toutefois, tout ce que cette hypothèse, malgré son attrait, renferme encore d'incertain, en l'absence de données anatomo-pathologiques précises. Nous pensons que c'est dans ce sens que doivent s'orienter les recherches ultérieures susceptibles de préciser les relations existant entre l'altération des glandes endocrines et la neurofibromatose.

3° *Les dystrophies primitives :*

Nous avons essayé de grouper sous cette rubrique des lésions osseuses de type extrêmement différent, comme : les manifestations d'ordre congénital et les ramollissements osseux.

Pathogéniquement, ces lésions nous paraissent rattachables à une même cause : trouble de l'ostéogénèse embryonnaire ; toutefois, il existe une légère différence suivant l'époque de la perturbation ostéogénique et ses modalités. Aussi, envisagerons-nous séparément ces deux ordres de troubles.

A) *Malformations de type congénital*

En ce qui concerne ces malformations, qu'il s'agisse d'avortement squelettique, telles que : la spina bifida occulta, les agénésies sacrées, thoraciques ou des membres, le *primum movens* paraît commun. Il semble qu'il faille le rechercher dans une *dystrophie primitive* « abovo », malformation d'origine embryonnaire, au même titre que l'affection neurofibromateuse.

Les hypertrophies localisées sont peut-être plus difficiles à expliquer. G. Armelin (5) les rapproche de celles que l'on peut voir dans la syringomyélie. Il y a vraisemblablement, entre ces deux types d'altération du squelette, malgré les différences entre les affections causales, un mécanisme lésionnel commun.

En ce qui concerne les anomalies de développement, l'atteinte embryonnaire paraît également vraie, mais elle ne semble se produire que lorsque la différenciation des feuilletts embryonnaires (ectoderme, mésoderme) est déjà amorcée.

Dans l'ensemble : « De toutes façons, il s'agit toujours de lésions congénitales, soit que la lésion touche le tissu osseux d'emblée dans son germe même, soit qu'elle atteigne les centres qui tiennent sous leur dépendance la nutrition du tissu osseux. » (G. Armelin, 5.)

B) *Raréfaction osseuse*

Ainsi que nous l'avons vu, certains types d'ostéoporose diffuse ou localisée ont été rattachés, parfois arbitrairement, à des lésions des glandes endocrines.

En ce qui concerne les ostéoporoses diffuses, ainsi que nous l'avons nous-même mis en évidence dans trois cas, pareille interprétation ne saurait être acceptée. Des lésions comme celles que nous avons précédemment signalées, apparaissent à une époque où les manifestations neurofibromateuses sont depuis longtemps évidentes. Par ailleurs, il est difficile d'incriminer totalement une glande endocrine dans la

production de ces troubles osseux. Il est possible que ces modifications osseuses puissent être sous la dépendance des parathyroïdes, dans quelques cas. Mais il nous manque trop d'éléments d'appréciation pour pouvoir dire que la glande est « tout » dans la production des lésions osseuses. Pour notre part, *nous préférons émettre l'hypothèse que les troubles de ramollissement, depuis la cypho-scoliose jusqu'à l'ostéoporose diffuse sont sous la dépendance d'une malformation embryonnaire de l'ostéogénèse*, ne se révélant que tardivement sous l'influence de causes difficiles à mettre en évidence (toxi-infection, décharges hormonales). Si l'on admet l'action des glandes endocrines, celle-ci ne nous paraît que secondaire.

Nous ferons toutefois exception pour quelques types d'ostéoporose localisée, pour lesquels un processus local est peut-être à soupçonner. Peers (57) a mis en évidence le développement d'un gliome périphérique malin à l'intérieur d'un os long et peut-être que pour des cas comme celui de Brooks et Lehman (13), ainsi que pour notre observation n° 1, l'hypothèse est valable. En l'absence de preuves anatomo-pathologiques, nous ne pouvons l'affirmer.

En résumé, de l'essai pathogénique tenté, nous croyons pouvoir tirer les déductions suivantes :

1° Les perturbations sympathiques paraissent devoir jouer un grand rôle par action directe, dans les lésions locales avec processus neurofibromateux sus-jacent, et, par action indirecte sur les glandes endo-

crines, dans les cas où la participation de ces glandes paraît évidente.

2° Pour les autres types de malformation, il semble qu'il faille faire appel à un trouble de l'ostéogénèse embryonnaire, « ab ovo », pour les lésions osseuses abortives, et se produisant à un stade ultérieur pour les ramollissements et les troubles de segmentation. Les lésions hypertrophiques pourraient être rattachées à une altération des centres nerveux de la moëlle et du tronc cérébral.

CONCLUSIONS

I. - Nous présentons trois observations de sujets atteints de neurofibromatose généralisée. Chez un seul d'entre eux, l'examen clinique montrait une scoliose légère. Des examens radiographiques en série ont permis de mettre en évidence de nombreuses lésions osseuses :

- a) des lésions de type congénital (deux spina bifida occulta, une agénésie sacrée) ;
- b) des lésions de raréfaction osseuse (ostéoporose diffuse des os du bassin et de l'acromion).

II. - Rapprochant de nos trois cas, un certain nombre d'observations relevées dans la littérature médicale, il nous est apparu que les lésions osseuses de la neurofibromatose sont extrêmement fréquentes, variées et parfois multiples. Il convient de les rechercher systématiquement à l'aide de la radiographie, même en l'absence de tout élément de présomption clinique.

III. - La classification que nous proposons de ces troubles est la suivante :

- 1° Dystrophies en rapport avec un processus local de neurofibromatose ;
- 2° Dystrophies avec perturbations endocriniennes associées ;

3° Dystrophies primitives :

- a) à type de malformation congénitale ;
- b) à type de raréfaction osseuse.

IV. - L'essai pathogénique effectué nous permet de penser :

1° que pour certaines de ces lésions qui affectent un type net de malformation congénitale, ainsi que pour d'autres revêtant l'aspect de ramollissement ou de raréfaction osseuse, un vice embryonnaire de l'ostéogénèse doit être incriminé.

2° que pour des troubles comme les lésions dystrophiques en rapport avec un processus local de neurofibromatose, la participation du sympathique doit être invoquée.

3° qu'enfin, en ce qui concerne les lésions endocriniennes associées à des troubles osseux, ceux-ci ne sont que la conséquence de l'altération sympathique causant les perturbations endocrines.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

TANON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,*

MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD. — *Cliniques médicales de l'Hôpital Beaujon*, 1923, p. 320. Maladie de Recklinghausen et sarcomes profonds. (*Journal des Praticiens*, 1926, 2, t. XL, p. 673-677.)
— Syndrome de Recklinghausen et altérations du squelette. (*Journal des Praticiens*, 1926, 2, t. XL, p. 705-709.)
2. ADRIAN. — Neurofibromatose multiple de la peau. (*Ann. de dermat. et de syphil.*, t. X, avril 1899, n° 4, p. 126.)
— Ueber neurofibromatose und ihre komplikationen. (*Beitraege zur Klinischen Chirurgie*, 1901, p. 13, Bd XXXI, Helf 1.)
— Die multiple neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit) Sammeiref. (*Centralblatt. für die Grenzgebiete der Med. u. Chir.*, 1903.)
3. ALLIEZ (M.-J.). — Localisations centrales dans la neurofibromatose de R. (*Imprimerie St-Lazare*, Marseille, 1 vol., 1933.)
4. APERT et CABBASSÈDES. — Neurofibromatose fruste et ectrodactylie. (*Presse Médicale*, 26 juin 1919.)
5. ARMELIN (G.). — Dystrophies osseuses de la neurofibromatose (fractures spontanées et arthropathies). (*Thèse de Paris*, 1932.)
— Dystrophies osseuses (cas de fractures spontanées et d'arthropathie). (*Arch. franco-belges de Chir.*, t. 34, p. 173-177, mars 1934.)
6. ASTHON. — Un cas de M. de R. (fibromatose multiple) avec fractures spontanées. (*Bristol Medico-Chirurgical Journal*, 1930, 47, p. 219.)

7. AUSTREGESILLO et DE COUTO. — Complications et séquelles de la M. de R. (*Encéphale*, sept.-oct. 1930.)
8. BABONNEIX, TOURAINE et POLLET. — Atrophie monoplégique de la jambe droite et tuberculose pulmonaire dans un cas de M. de R. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. XLIX, p. 1.521-1.529, 4 déc. 1925.)
9. BENAKY. — Neurofibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié gauche de la face et ptosis du pavillon de l'oreille; atrophie du membre supérieur gauche, syndactylie. (*Annales de dermat. et syphil.*, t. VIII, n° 12, p. 728, 1907.)
10. BOIDIN et PAILLAS. — Dystrophies osseuses au voisinage des grandes plaques de dermatolyse dans la neurofibromatose. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 avril 1939. — Résumé dans la *Presse Médicale*, 13 avril 1938, n° 30, p. 578.)
11. BRAULT et TANTON. — Sur un cas de neurofibromatose généralisée. (*Archives générales de Médecine*, 1905, t. II, p. 2433.)
12. BROCHARD (R.). — Contribution à l'étude de la neurofibromatose (forme pigmentaire et lésions osseuses. (*Thèse de Paris*, 1934, n° 458.)
13. BROOKS et LEHMAN. — Altérations osseuses dans la M. de R. (*Surg. Gynec. and Obst.*, XXXVIII, pp. 587-595, mai 1924.)
14. CARRIÈRE, HURIEZ, GERVOIS. — Neurofibromatose de R. (*Echo Médical du Nord*, 26 juillet 1936, t. VI, n° 30, pp. 129-178.)
15. CARRIÈRE, HURIEZ, GERVOIS et DUPRET. — La gliofibromatose de Recklinghausen. (Doin, édit, 1 vol. 1938.)
16. CHINAGLIA. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose cutanée dans ses rapports avec les lésions osseuses; calcémie; troubles endocriniens. (*Arch. Italiano di Chirurgica*, v. 43, n° 4, juin 1936, pp. 315-333.)

17. COHEN (R.) et DONADY (D.). — Coexistence des deux maladies de R. chez un sujet; leurs liens nosologiques. (*Presse Médicale*, 10 décembre 1936, pp. 2.063-2.064.)
18. CORNIL, KISSEL et BEAU. — M. de R. héréditaire avec destruction de la selle turque. Paralyse horizontale du regard au cours d'un syndrome tardif d'hypertension intracrânienne. (*Revue Neurol.*, 1^{er} mars 1930, pp. 438-444.)
19. — CROUZON, BOUTTIER et MATHIEU (R.). — Un cas remarquable de névrome plexiforme. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 déc. 1921.)
20. DAKERSLOOT, — M. de R. et microcéphalie. (*Nederl. Tijdsch. u. Geneseckv*, 30 juillet 1927.)
21. DEBOVE, — Sur un cas de neurofibromatose de Recklinghausen. (*Journal de Méd. et de Chir. pratiques*, 1905, pp. 566-567.)
22. DECHAUME. — M. de R. avec tumeur royale particulière (hypertrophie totale d'un membre). (*Paris Médical*, 8 janvier 1927, n° 2, pp. 43-46.)
23. DESGOUTTES et MARTIN. — Fracture spontanée du tibia gauche au cours d'une maladie de Recklinghausen. (*Lyon Chirurgical*, février 1921.)
24. DOMBROVSKY (A.-L.). — Altérations osseuses dans la M. de R. (*Vestnik, Roentgen. i Radiol.*, 6, 2.538, 1928.)
25. DUPARIE et TOPUSKHAN, — Dermatoneurofibrome de la nuque coexistant avec une pseudarthrose congénitale du tibia. (*Société Anatomique*, 19 mars 1921.)
26. FISCHER. — Beitrag zur Recklinghausens Krankheit. (*Derm. Zeit.*, 1934, t. XLII.)
27. FLEMING et COOKSON. — Un cas de neurofibromatose multiple associée à un véritable angionévrosibrôme du nerf acoustique, à l'épilepsie Jacksonnienne et à l'ostéoporose. (*J. Neurol. et Psychopath.*, août 1925.)

28. FLIEGEL (O.). — Neurofibromatose avec altérations osseuses.
(*Deutsche Ztschr. f. Chir.*, 193, pp. 359-365, 1925.)
29. FLEMMERT. — Cité par Carrière et Huriez.
30. GOULD. — *Quart. J. Méd.*, II, 221 1918.
31. HALLOPEAU et JEANSELME. — Arrêt de développement des os en connexion avec la M. de R. (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, pp. 116-118, avril 1905.)
32. HEINE (L.). — Parallélisme entre deux cas de tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux avec ou sans neurofibromatose.
(*Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, pp. 481-488, 1926.)
— Neurofibromatose avec de rares malformations, lésions crâniennes, absence de l'orbite osseuse du côté gauche, etc.
(*Munchen Méd. Woch.*, 74, 259, février 1927; *Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, 78, pp. 122-159, 12 août 1927.)
33. HERCZEL. — Ueber fibrome und sarcome der peripheren nerven. (*Beitr. z. path. anat. und. z. allgem. Pathol. von Ziegler*, 1890.)
34. HEUSCH (K.). — Cité par Zimmer.
35. HOISNARD. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose généralisée. (*Thèse de Paris*, 1898, n° 464, t. 22; *Gaz hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1898, n° 97, p. 1.159.)
36. HOLEA. — Cité par Carrière et Huriez.
37. ICHE. — Contribution à l'étude des déformations rachidiennes dans la M. de R. (*Thèse de Montpellier*, 1925-1926.)
38. JEANSELME. — Etude histologique d'un cas de M. de R. (*Soc. de Derm. et Syphil.*, 10 nov 1898; *Ann. de Syphil. et de Dermat.*, 1898, p. 991; *Revue de Neurologie*, 1899, n° 9, p. 344.)
— Arrêt de développement des os et désordres psychiques en connexion avec la M. de R. (*Société Méd. des Hôp. de Paris*, 1904, p. 930.)

- Anomalies de l'appareil visuel, de l'intelligence et du squelette, associées à la neurofibromatose généralisée. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, XXXI, n° 37,38, 16 décembre 1915, p. 1.136; *Revue Neurologique*, 1916, p. 437.)
39. KIEMBOCK et ROSLER HUGO. — *Forstschritte auf den Gebiet der Roentgenstrahlen Erg.*, Bd 42, pp. 14-17, 1932.
40. LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN. — M. de R. complète avec réaction méningée, spina bifida occulta et descendance mélanodermique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 juillet 1924, 3^e s., t. XLVIII, p. 1.163-1.166.)
41. LAIGNEL-LAVASTINE et FROELICHER. — M. de R. avec dermatolyse. (*Société de Neurologie*) 6 mars 1924; *Revue Neurologique*, mars 1924, p. 379.)
42. LAIGNEL-LAVASTINE et VALENCE. — Un nouveau cas de M. de R. avec dystrophie osseuse (lacune pétro-pariéto-occipitale congénitale). (*Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 3^e série, 42^e année, n° 7, 25 février 1926.)
43. LEHMAN EDWIN (de Saint-Louis). — La neurofibromatose de R. et le squelette. Nécessité d'une étude complète de la maladie. (*Archives of Dermatology and Syphilology*, t. 14, n° 2, n. 178, août 1926.)
44. LIEGEL. — Lésions osseuses dans la M. de R. (*Deutsch. Ztschr. f. Chir.*, pp. 359-365, 1925.)
45. LION et GASNE. — Maladie de Recklinghausen. (*Société Méd. Hôp. Paris*, 15 janvier 1904, p. 5; *Paris Médical*, 20 janvier 1904.)
46. MARIANTE et MACIEL. — Un cas avec relation des deux maladies de R. (ostéose fibreuse et neurofibromatose). Rôle des perturbations du métabolisme calcique à l'origine des deux affections. (*Revista de Radiologia Clinica*, I, pp. 332-341, juin 1932.)

47. MARIE (P.) et COUVELAIRE. — Neurofibromatose généralisée. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 7 décembre 1899, p. 921; *Revue Neurol.*, 1900, p. 919; *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1900, p. 26).
48. MENKE et BENDA. — Névrome plexiforme. (*Soc. Méd. de Berlin*, 4 et 7 mai 1898; *Sem. Méd.*, 1898, p. 231; *Gaz. hebdomadaire*, 26 mai 1898, p. 503.)
49. MERKLEN et ILRAEL. — M. de R. (neurofibromatose) avec lésions osseuses multiples. (*Paris Médical*, 1934, 2, 411.)
50. MILLIAN. — Deux cas de M. de R. (*Société Anatomique*, 1901, p. 555.)
51. MINERVI et TEDESCHI. — Quelques nouveaux cas de faciès faunice. (*Accademia medico-chirurgica di Ferrara*, janvier 1903.)
52. MORTON (J.-J.). — Ostéite fibreuse généralisée. (*Arch. Surg.*, mai 1922.)
53. MOSER. — Fibromes multiples héréditaires avec éléphantiasis. (*Sem. Méd.*, 10 novembre 1890.)
54. MOSSE. — Neurofibromatose d'origine tuberculeuse. (*Thèse Lyon*, 1907-1908.)
55. PAGNIEZ, PLICHET et FAUVET. — Un cas d'ostéite fibro-kystique de localisation et d'évolution anormales. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 avril 1938. — Résumé dans la *Presse Médicale*, 15 avril 1938, n° 30, p. 578.)
56. OULMONT et HALLER. — Un cas de M. de R. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 2 avril 1909, p. 707.)
57. PEERS. — Cité par Zimmer.
58. PATEL et DECHAUME. — Maladie de Recklinghausen. (*Lyon Chirurgical*, 1926, XXIII, pp. 631-633.)
59. PELLEGRINO. — Altérations osseuses au cours de la M. de R. (*Arch. di Ortop.*, t. 49, pp. 1.021-1.051, 31 déc. 1933.)
— Neurofibromes multiples. (*Gazzetta degli ospedali et della Clinica*, 30 nov. 1902, n° 138, p. 1.432.)

60. PENDE. — Cité par Zimmer.
61. PIC et REBATTU. — Un cas de M. de R. (cypho-scoliose très accusée avec aplatissement du thorax). (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Lyon*, t. VI, pp. 78-85, 1907; *Lyon Médical*, 1907, vol. CVIII, pp. 636-643.)
62. POLLOSSON, GILBERT et DECHAUME. — M. de R. avec troubles trophiques osseux et cutanés, ayant conduit à une amputation haute de la cuisse; présentation de la pièce. (*Lyon Médical*, t. 140, 23 octobre 1927, pp. 428-431.)
63. PUECH. — Les manifestations osseuses dans la neurofibromatose. (*Paris Médical*, 2, 12 déc. 1925, pp. 502-506, t. LVII.)
64. REGNARD et DIDIER. — Dystrophies osseuses et dermatolyse au cours d'une M. de R. (*Société de Neurologie*, 3 avril 1924.)
65. ROGER (H.) et ALLIEZ (J.). — Neurofibromatose périphérique et centrale avec tumeurs bilatérales du nerf acoustique. Images radiologiques tardives de lacunes crâniennes. (*Marseille Médical*, n° 28, pp. 373-390.)
66. SAHUT. — La neurofibromatose généralisée. (*Thèse de Paris*, 1904.)
67. SCHINZ. — Cité par Zimmer.
68. STALMANN (A.). — Anomalies de développement des nerfs des tissus osseux et cutanés. (*Virchow's Arch. of Path. Anat.*, n, t. 289, pp. 96-126, 1933.)
69. STALMKE (E.). — Les altérations osseuses de la M. de R. (*Deutsche Ztschr. f. Chir.*, janvier 1922, t. CLXVIII, pages 6-18.)
70. THALMANN (W.-J.). — Rapports entre la neurofibromatose et la maladie de Paget. (*Virchow's Archiv. für Pathologische Anatomie*, t. 283, pp. 148-158, 1932.)

71. TIXIER. — Troubles dystrophiques osseux et M. de R. (*Lyon Médical*, 1926.) Neurofibromatose généralisée avec pseudarthrose fibreuse congénitale et pied valgus. Développement ultérieur d'un gliome du nerf péronier. (*Lyon Chirurgical*, t. 30, pp. 709-711, novembre-décembre 1933.)
72. VAN DRIEL. — Cité par Zimmer. A case of congénital, hypertrophy of the right hand. (*Journal. of. trop. Méd. and Hyg.*, 35, 1932.)
73. VEDEL et PUECH. — Deux cas de neurofibromatose avec dystrophies osseuses considérables. (*Bull. Soc. Sc. Méd. et Biologiques de Montpellier*, 13 mars 1925, pp. 244-250.)
74. VOS (J.-J.). — Tumeurs et anomalies de développement dans la neurofibromatose. (*Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indie*, t. 73, pp. 1529-1538, 21 novembre 1933; *Fünf Fälle von Kleinhirntumor. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd XXI, S. 48.)
75. WEICHSELBAUM. — Ein gangliöses Neurom der Nebenniere. (*Virchow's Archiv.*, bd. 85, 1881, S. 554.)
76. WINKELBAUER. — Les modifications imprimées au squelette crânien par la neurofibromatose. (*Deutsche Zeit. für Chir.*, septembre 1927, t. 205, pp. 230-257.)
— Altérations crâniennes à la radiographie. (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgentstrahlen*, novembre 1927, Bd 36, H. 5, f. 1.081.)
77. ZIMMER. — La diathèse héoplasique dans le système nerveux. La neurofibromatose. Ses formes héréditaires et familiales. (Paris, Le François, éditeur, 1936, 336 p.)
78. ZUCCARELLI (J.), ZUCCARELLI (C.) et CAUDIÈRE. — Neurofibromatose cutanée généralisée et fibromatose du tibia. (*Marseille Méd.*, 1926, LVIII, pp. 1.057-1.514.)